

Elevación del fibrinógeno como marcador de riesgo de peritonitis en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 K/DOQI en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal

Luis Armando Cortés-López,¹ Diana Elena González-Castillo,³ César Iván Elizalde-Barrera,² Guadalupe Flores-Alcántar²

RESUMEN

Antecedentes: la peritonitis es una de las principales complicaciones de los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio terminal en tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis peritoneal. En México, la prevalencia de peritonitis es de 5% en pacientes con diálisis. El fibrinógeno (factor I de la coagulación) es una proteína soluble del plasma de síntesis hepática, precursor de la fibrina y uno de los reactantes de fase aguda; sus concentraciones elevadas en el plasma se relacionan con incremento del riesgo cardiovascular.

Objetivo: cuantificar las concentraciones de fibrinógeno en el plasma y determinar si su elevación se vincula con peritonitis en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis peritoneal.

Material y método: estudio transversal, analítico, observacional, que tuvo la siguiente hipótesis: la elevación del fibrinógeno en los pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 5 K/DOQI en tratamiento con diálisis peritoneal incrementa el riesgo de peritonitis. Se eligió una muestra de 33 pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento con diálisis peritoneal. Una vez que los pacientes aceptaron participar en el estudio, se tomaron muestras para estudio citológico de líquido peritoneal y se establecieron los tiempos de coagulación, fibrinógeno, hemoglobina, hematócrito, volumen corpuscular medio y albúmina. Los sujetos se dividieron en dos grupos: sin peritonitis y con peritonitis. El análisis se hizo con estadística descriptiva, porcentajes y promedios. Las variables se analizaron con prueba de *t* de Student o χ^2 , según correspondiera. Se efectuó prueba de correlación con rho de Spearman y curva ROC.

Resultados: de los 33 pacientes, 16 eran hombres y 17 mujeres. La media de edad fue de 43.5 años. La media de fibrinógeno sérico en ambos grupos fue de 599 ± 299.98 mg/dL (límites de 95 y 998 mg/dL). El grupo 1 (pacientes sin peritonitis) constó de 16 sujetos y el grupo 2 (pacientes con peritonitis) de 17 individuos. En este último grupo todos tuvieron valores de fibrinógeno por arriba del punto de corte, mientras que en el grupo 1 sólo seis pacientes (38%) tuvieron el fibrinógeno alto. A partir de 577 mg/dL de fibrinógeno

ABSTRACT

Background: Peritonitis is a major complication of patients with chronic kidney disease on renal function replacement by peritoneal dialysis. In Mexico, prevalence of peritonitis in patients on dialysis is 5%. Fibrinogen (clotting factor I) is a soluble plasma protein synthesized in the liver, a precursor of fibrin. It is one of the acute phase reactants, elevated levels in plasma have associated with an increased cardiovascular risk.

Objective: To quantify the levels of plasma fibrinogen and determine if this increase is associated with peritonitis in patients with chronic kidney disease who are on replacement therapy in renal function by peritoneal dialysis.

Material and method: An analytical, observational and cross-sectional study was done with the hypothesis: Increase of fibrinogen in patients with chronic renal failure stage 5 K/DOQI in peritoneal dialysis elevates the risk of peritonitis. We determined a sample of 33 patients with end-stage chronic renal in peritoneal dialysis. Once they accepted to participate in the study cytological samples were collected from peritoneal fluid, as well as clotting time, fibrinogen, hemoglobin, hematocrit, corpuscular volume, electrolytes, and albumin. Patients were divided into two groups: the first without peritonitis and the second with peritonitis. We performed a statistical analysis with descriptive statistics, percentages and averages. Variables were analyzed with c^2 and *t* test. Spearman's rho correlation and ROC curve were determined.

Results: Of the 33 patients, 16 were men and 17 were women. The mean age was 43.5 years. The mean serum fibrinogen was generally 599 ± 299.98 mg/dL (with a range of 95 and 998 mg/dL). Group 1 (patients without peritonitis) consisted of 16 subjects, while group 2 (patients with peritonitis) had 17 individuals. Of the latter group (patients with peritonitis) 17 cases (100%) had fibrinogen above the cutoff, while in group 1 only 6 patients (38%) had high fibrinogen. It was established that from the level of serum fibrinogen 577 mg/dL there is a sensitivity of 94.1% and specificity of 75% for diagnosing peritonitis with a value of $p = 0.0001$. The risk of peritonitis was 4.6 (95% CI 1.6-13.2), $p = 0.0001$. It was

sérico la sensibilidad fue de 94.1% y la especificidad de 75% para diagnosticar peritonitis, con valor de $p = 0.0001$. El riesgo de peritonitis fue de 4.6 (IC de 95%: 1.6-13.2), $p = 0.0001$. La correlación de Spearman fue de 0.71, significativa ($p = 0.001$).

Conclusión: la elevación del fibrinógeno se relaciona con mayor riesgo de peritonitis en pacientes renales estadio 5 K/DOQI en tratamiento con diálisis peritoneal.

Palabras clave: fibrinógeno, peritonitis, enfermedad renal crónica, diálisis peritoneal.

determined Spearman correlation of 0.71, with a significant $p = 0.001$.

Conclusion: The elevation of fibrinogen is associated with increased risk of peritonitis in K/DOQI stage V kidney patients who receive replacement therapy for peritoneal dialysis.

Key words: fibrinogen, peritonitis, chronic renal disease, peritoneal dialysis.

La enfermedad renal crónica es la anormalidad de la función o estructura del riñón de más de tres meses de duración con afectaciones para la salud. Los marcadores de daño renal son: albuminuria mayor o igual a 30 mg en 24 horas, anormalidades del sedimento urinario, alteraciones electrolíticas y otras debidas a anomalías tubulares, anormalidades detectadas por histología, alteraciones identificadas por métodos de imagen y trasplante renal acompañado de disminución de la filtración glomerular menor a 60 mL/min/1.73 m².¹

La enfermedad renal crónica es cada vez más frecuente y representa un problema de salud pública mundial.² En México, la prevalencia es similar a la de los países

industrializados; sin embargo, este problema es más significativo en las naciones en desarrollo, donde los factores de riesgo, como diabetes y obesidad, tienen características de epidemia.³

Para preservar la vida las personas con esta enfermedad es necesaria la sustitución renal con diálisis, hemodiálisis o trasplante renal.⁴

Se estima que 45% de los pacientes sufre peritonitis por lo menos una vez durante los primeros seis meses de tratamiento con diálisis peritoneal continua ambulatoria, y la tasa aumenta a 60 o 70% durante el primer año. La peritonitis recurrente se observa en 20 a 30% de los sujetos y es una de las razones más frecuentes de interrupción de la diálisis.⁵

El fibrinógeno (factor I de la coagulación) es una proteína soluble del plasma de síntesis hepática, precursor de la fibrina. Es uno de los reactantes de fase aguda; sus concentraciones elevadas en el plasma se relacionan con incremento del riesgo cardiovascular.⁶

En las últimas décadas, en diversos estudios epidemiológicos prospectivos, se ha puesto de manifiesto la relación causal entre las concentraciones altas de fibrinógeno y las enfermedades cardiovasculares, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica.⁷

Las concentraciones de fibrinógeno en el plasma tienden a ser mayores en pacientes con diálisis peritoneal que en los que se encuentran en terapia sustitutiva con hemodiálisis, al igual que las concentraciones séricas de colesterol y lipoproteína A. En contraste, las concentraciones de albúmina sérica son menores en pacientes renales con diálisis peritoneal que en los que se someten a hemodiálisis. Esto se debe muy probablemente a la pérdida peritoneal de albúmina.⁸

- ¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.
- ² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.
- ³ Técnico Académico, Facultad de Medicina. UNAM.

Correspondencia: Dr. Luis Armando Cortés López
Calle 4ta Francisco Mena, SMZ2, LT1
09200 México, DF
cluis_armando@hotmail.com

Recibido: 22 de julio 2013
Aceptado: septiembre 2013

Este artículo debe citarse como: Cortés-López LA, González-Castillo DE, Elizalde Barrera CI, Flores-Alcántar G. Elevación del fibrinógeno como marcador de riesgo de peritonitis en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 K/DOQI en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal. Med Int Méx 2013;29:581-586.

www.nietoeditores.com.mx

La peritonitis continúa siendo la principal complicación de la diálisis peritoneal. Cerca de 18% de la mortalidad en estos pacientes es resultado de esta infección. Cuando es grave y prolongada generalmente induce el fracaso de la terapia; de ahí la importancia de la prevención y el tratamiento tempranos para preservar la función de la membrana peritoneal.

Las guías internacionales de diálisis peritoneal destacan que el examen citológico de líquido peritoneal para diagnosticar peritonitis debe hacerse con al menos dos horas de reposo de la cavidad y que es positivo cuando hay un recuento de más de 100/ μ L, con predominio de, al menos, 50% de polimorfonucleares.⁹ El tratamiento empírico no debe retardarse hasta la obtención del resultado del estudio. Si bien la realización del examen citológico del líquido peritoneal no es laborioso ni complejo y sus resultados se obtienen aproximadamente en dos horas, en ocasiones se retrasan, incluso, seis horas. De ahí la importancia de encontrar una prueba rápida para determinar de manera eficaz si el paciente tiene peritonitis. Los métodos de medición del fibrinógeno se clasifican en funcional y directo; el primero, junto con los tiempos de coagulación, está disponible prácticamente en todos los hospitales. El tiempo de procesamiento y entrega de resultados de esta prueba es de aproximadamente una hora.

El objetivo de este estudio es determinar las concentraciones séricas de fibrinógeno en pacientes renales en tratamiento con diálisis peritoneal, dilucidar si su elevación se vincula con peritonitis y establecer un punto de corte a partir del que pueda diagnosticarse esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, analítico, observacional de pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal, efectuado de agosto de 2012 a junio de 2013 en el Hospital General de Xoco de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, previa firma del consentimiento informado del paciente.

A todos los sujetos se les realizó biometría hemática y estudio de los tiempos de coagulación, fibrinógeno, electrolitos séricos, química sanguínea y albúmina. Todas las muestras se procesaron en el laboratorio del hospital. La depuración de creatinina se estimó por la

fórmula de Cockcroft-Gault y los pacientes se estadificaron, de acuerdo con la clasificación de K/DOQI, en estadio 5.

Los criterios de inclusión fueron: ser mayor de 18 años y menor de 80, con enfermedad renal crónica estadio 5, según las guías K/DOQI, y en tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis peritoneal con catéter rígido o blando.

Los criterios de exclusión fueron: disfunción de catéter o con tiempo de inicio de diálisis superior a un año.

Los criterios de no inclusión fueron: tener alguna coagulopatía congénita previamente diagnosticada o insuficiencia hepática.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó la versión número 21 del programa estadístico SPSS. Con estadística descriptiva se calcularon medias, valor mínimo, valor máximo, desviaciones estándar y variancias. Las comparaciones de medias se realizaron con χ^2 o t de Student, según fueran categóricas o continuas (numéricas). Se estimó el riesgo con intervalos de confianza de 95%, con significación estadística menor de 0.05%. Se obtuvo correlación Rho de Spearman con el nivel de significación mencionado. Finalmente se realizó curva ROC.

Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó mediante una población finita, de acuerdo con la prevalencia de la peritonitis en la enfermedad renal crónica. Se utilizó la siguiente fórmula:

$$N = \frac{Z\alpha^2 (PQ)}{d^2}$$

Donde:

$Z\alpha^2 = 1.962$, porque la seguridad es de 95%.

P = proporción esperada (5%), 0.5.

q = 1-p, en este caso 1-0.5 = 0.5.

d = magnitud de las diferencias que se pretende probar; se estimarán las diferencias de 17%.

Se sustituye:

$$N = \frac{1.96 \times 1.96 (0.05(1-0.05))}{0.17 \times 0.17}$$

$$N = \frac{3.84 (0.25)}{0.0289}$$

Por lo que se analizaron 33 pacientes.

RESULTADOS

Se estudiaron 33 pacientes atendidos en el Hospital Xoco, 17 mujeres (52%) y 16 hombres (48%), con edad promedio de 43.3 años (límites de edad: 20 y 80 años).

Los pacientes se dividieron en dos grupos; el grupo 1 incluyó a los sujetos sin peritonitis, que fueron 16 (48%), la mitad de ellos hombres, y el grupo 2 incluyó a 17 pacientes con peritonitis (52%), ocho de ellos hombres y nueve mujeres (Cuadro 1).

La media de depuración de creatinina en ambos grupos fue de 6.85 ± 14.65 mL/min (límites: 3 y 15). La media de albúmina fue de 2.22 g/dL (límites: 1 y 4.8). La media de celularidad del examen citológico fue de 38.3 células (límites: 0 y 500).

La media de urea fue de 250.4 (límites: 42 y 438). La media de BUN fue de 120 (límites: 20 y 205). La media de creatinina fue de 11.48 (límites: 2 y 18.4). La media de leucocitos fue de 8,100 (límites: 4,000 y 23,300). La media de hemoglobina fue de 8.8 (límites: 4 y 16). Cuadro 2

La media de fibrinógeno fue de 599.06 ± 299.98 mg/dL (límites: 95 y 998). La media de fibrinógeno en los pacientes del grupo 1 (380.43 mg/dL) fue menor que la del grupo 2 (804.82 mg/dL). Se estableció un punto de corte de 400 mg/dL y 17 pacientes con peritonitis tuvieron

concentraciones de fibrinógeno mayores de este valor, mientras que sólo en seis sujetos sin peritonitis las concentraciones de fibrinógeno fueron mayores de este valor. Los 10 pacientes restantes del grupo 1 tuvieron cifras de fibrinógeno menores al punto de corte (Cuadro 3).

Se determinó el riesgo de peritonitis mediante razón de momios con intervalos de confianza con los siguientes valores: fibrinógeno 4.39 (1.54-12.46, $p = 0.001$), diabetes 1.5 (0.62-3.58, $p = 0.325$) y albúmina 1.48 (0.369-5.94, $p = 0.579$) (Cuadro 4). La correlación de Spearman entre hiperfibrinogenemia y peritonitis fue de 0.71 ($p = 0.001$).

Se hicieron gráficas con la curva ROC para dilucidar a partir de qué concentraciones de fibrinógeno puede diagnosticarse peritonitis y se fijó como valor 577 mg/dL, con sensibilidad de 94.1% y especificidad de 75%, con un área bajo la curva de 0.912. Se eligieron esas coordenadas en la gráfica por la alta sensibilidad (Figura 1).

DISCUSIÓN

Las concentraciones de fibrinógeno pueden elevarse por diferentes causas, entre ellas la diabetes.¹⁰ En este estudio, al comparar ambos grupos se determinó que la diferencia ocasionada por esta enfermedad no fue significativa. En algunos otros estudios se demostró que la hipoalbumine-

Cuadro 1. Datos generales de los pacientes

Variable	Con peritonitis n = 17	Sin peritonitis n = 16	Diferencia de medias Significación
Género			
Masculino	8 (47%)	8 (50%)	$p = 0.86^*$
Femenino	9 (53%)	8 (50%)	
Edad	43.41 años	43.63 años	$p = 0.33^*$
Con diabetes	10 (59%)	12 (75%)	$p = 0.32^*$
Sin diabetes	7 (41%)	4 (25%)	
Con hipertensión	11 (65%)	13 (82%)	$p = 0.28^*$
Sin hipertensión	6 (35%)	3 (18%)	
Depuración de creatinina	6.91	6.79	$p = 0.53^*$
Concentraciones de fibrinógeno	804.82	380.43	$p = 0.002^{**}$
Potasio	4.23	4.75	$p = 0.25^*$
Creatinina	12.79	10.09	$p = 0.065^*$
Urea	283.47	215.56	$p = 0.033^*$
BUN	136.11	103.81	$p = 0.039^*$
Albúmina < 2.4	10 (59%)	12 (75.0%)	$p = 0.32^*$
Albúmina > 2.5	7 (41%)	4 (25.0%)	

* Se realizó *t* de Student o χ^2 de acuerdo con el tipo de variable.

** Valores de *p* significativos, menores a 0.05.

Cuadro 2. Valores mínimos, medios y máximos de las mediciones

<i>Variables</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Variancia</i>
Edad	20	90	43.52	14.65	214.82
Depuración de creatinina	3	15	6.85	2.92	8.54
Concentraciones de fibrinógeno	95	998	599.06	299.98	89991.68
TP	7.95	65	12.92	9.61	92.53
TPT	8.70	45.70	28.16	5.95	35.43
Hb	4	16	8.8	2.13	4.56
Leucocitos	4000	23300	8100	4342.59	18858125
Hto	9.3	34.9	30.1	2.1	4.4
VCM	20.9	10.9	88.2	4.04	16.34
Urea	42	438	250.54	92.68	8591.31
BUN	20	205	120.45	45.45	2066.50
Creatinina	2	18.40	11.48	4.21	17.76
Albúmina	1	4.80	2.22	0.85	0.72
Cloro	98	122	108.12	5.09	25.98
Celularidad	0	500	38.33	119.87	14369.04

Cuadro 3. Distribución de pacientes con y sin peritonitis según el punto de corte de fibrinógeno

<i>Fibrinógeno</i>	<i>Peritonitis</i>	<i>Sin peritonitis</i>	<i>Total</i>
Mayor del punto de corte*	17 (100%)	6 (37.5%)	23 (69.7%)
Menor del punto de corte	0	10 (62.5%)	10 (30.3%)
Total	17	16	33 (10%)

* Punto de corte: 400 mg/dL.

Cuadro 4. Riesgo de peritonitis

<i>Variable</i>	<i>RM</i>	<i>IC</i>	<i>p</i>
Fibrinógeno	4.39	1.54-12.46	0.001*
Diabetes	1.5	0.62-3.58	0.325
Albúmina	1.48	0.369-5.94	0.579

* Valor de *p* significativa menor de 0.05.

mia es otro factor de riesgo de peritonitis,¹¹ aunque en éste tampoco se encontró diferencia. Si bien el fibrinógeno se ha asociado como factor de riesgo de varias enfermedades, no se ha analizado su relación con la peritonitis, de ahí la trascendencia de este estudio porque, como se muestra en los resultados, esta asociación es importante.

La peritonitis, que inicialmente es una sepsis localizada en la membrana peritoneal, tiene una mortalidad relacionada con esta complicación de 18%, que no debe desestimarse. Como se destaca en las guías actuales, el tratamiento de la sepsis debe iniciarse durante las primeras seis horas.¹² Por lo general, el médico, acostumbrado a

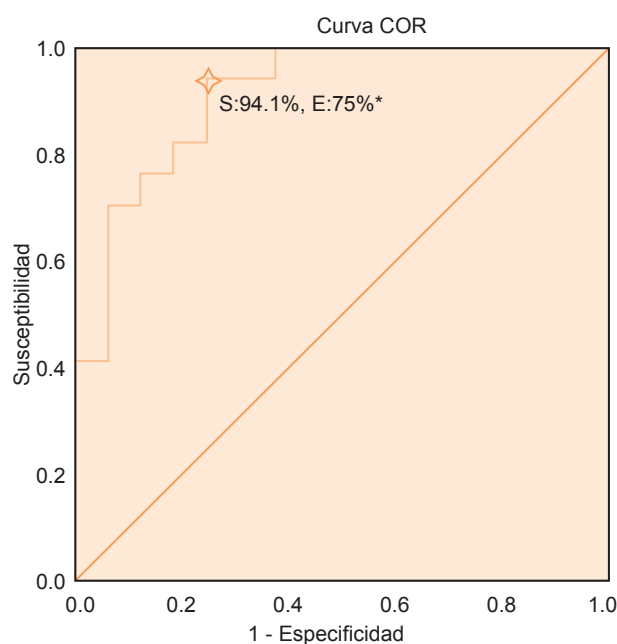


Figura 1. Las concentraciones de 577 mg/dL de fibrinógeno sérico tienen sensibilidad para diagnosticar peritonitis en pacientes renales crónicos con diálisis peritoneal de 94.1%, por lo que esta prueba puede utilizarse de manera rutinaria como tamizaje. La especificidad fue de 75%. S: sensibilidad; E: especificidad.

determinar la causalidad, siempre busca una prueba que confirme el diagnóstico, por tanto, la medición de fibrinógeno de manera rutinaria en pacientes renales en diálisis peritoneal con peritonitis es una prueba rápida de tamizaje para iniciar el tratamiento empírico lo antes posible.

CONCLUSIONES

Las concentraciones de fibrinógeno se elevan en pacientes renales crónicos con peritonitis que reciben tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis peritoneal y su medición puede utilizarse como prueba de tamizaje para diagnosticar esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. KDIGO 2012;3:1-150.
2. Levey A, Coresh J, Balk E. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-147.
3. Paniagua R, Ramos A, Lagunas J. Chronic kidney disease and dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 2007;27:405-409.
4. Hsu CC, Hwang SJ, Wen CP, Chang HY, et al. High prevalence and low awareness of CKD in Taiwan: a study on the relationship between serum creatinine and awareness from a nationally representative survey. *Am J Kidney Dis* 2008;48:727.
5. Ramírez M. Prevalencia y etiología de la peritonitis asociada a diálisis peritoneal. *Desarrollo en laboratorio. México*, 2005;21-23.
6. Danesh J, Collins R, Appleby P. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1988;279:1477-1482.
7. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Result from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:54-59.
8. Goldwasser P, Feldman JG, Barth RH. Serum prealbumin is higher in peritoneal dialysis than in hemodialysis: A meta-analysis. *Kidney Int* 2002;62:276-281.
9. Kam P, Cheuk S, Piraino B. ISPD Peritoneal Dialysis-Related Infections Recommendations: 2010 Update. *Peritoneal Dialysis International* 2010;30:393-423.
10. Garay M, Malcara A, González F. Niveles de fibrinógeno en plasma en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con infecciones y otras enfermedades intercurrentes. *Rev Endocrinol Nutr* 2002;10:195-200.
11. Huerta S, Rubio F, Flores G. Hipoalbuminemia severa: factor de riesgo para peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal. *Med Int Méx* 2010;26:87-94.
12. Dellinger P, Levy M, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2012;41:581-637.